

O papel da micróglia e dos neurônios na resistência à insulina induzida por palmitato

Mariana Piton Hakim*, Mariana Portovedo, Andressa Reginato, Josiane E. Miyamoto, Marciane Milanski.

Resumo

A sinalização de insulina em neurônios hipotalâmicos é importante para o balanço energético corporal, sendo que, a obesidade está relacionada com uma inflamação subclínica e resistência à insulina nestes neurônios. Nesse contexto, lipídeos saturados são um importante elo entre inflamação e resistência a insulina hipotalâmica. Dessa forma, o objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos do tratamento com palmitato na viabilidade celular e na resistência à insulina em células hipotalâmicas. Foi observado que, em células neuronais hipotalâmicas, o palmitato induziu ativação de caspase 3 e 7, porém, não interferiu na fosforilação de AKT nesse tipo celular.

Palavras-chave:

Obesidade, hipotálamo, resistência à insulina

Introdução

A obesidade é um problema na saúde pública mundial que se dá pela perda da regulação entre a ingestão alimentar e o gasto energético. O hipotálamo é o órgão responsável por controlar o acoplamento fome/saciedade, principalmente por meio da sinalização de hormônios como a leptina e a insulina provenientes de tecidos periféricos. Sabe-se que, em modelos experimentais, o excesso de ácidos graxos saturados provenientes da dieta é capaz de atenuar a sinalização de insulina em neurônios hipotalâmicos devido à presença de uma inflamação sistêmica de baixo grau. Entretanto, o papel de diferentes tipos celulares, como da micróglia e neurônios na indução de inflamação e resistência a insulina, bem como a interação entre essas células em uma situação de sobrecarga lipídica ainda necessita ser melhor elucidada. Portanto, o objetivo deste trabalho foi avaliar os efeitos do tratamento com palmitato em células hipotalâmicas na viabilidade celular e na resistência à insulina.

Resultados e Discussão

O ensaio de MTT mostrou uma redução na viabilidade celular após o tratamento com palmitato por 24 horas em neurônios hipotalâmicos (GT1-7). Porém, no ensaio de ativação de caspase 3 e 7, foi observada uma maior ativação destas proteínas apenas nas doses de 500 e 1000 uM de palmitato por 24 horas, indicando possível ativação de morte neuronal por apoptose (Figura 1). Essa resposta à sobrecarga de ácidos graxos saturados em células hipotalâmicas pode ser um mecanismo molecular importante envolvido na apoptose de neurônios importantes para o controle da ingestão alimentar e do gasto energético.

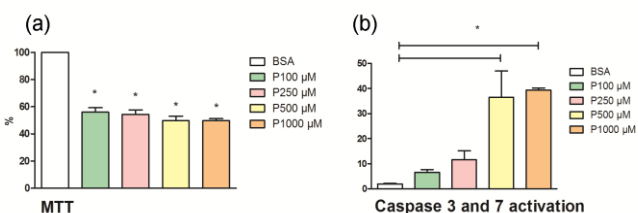


Figura 1. Efeitos do palmitato nas doses 100 μM (P100 μM), 250 μM (P240 μM), 500 μM (P500 μM) e 1000 μM (P1000 μM) por 24 horas na viabilidade celular por ensaio com MTT em células de neurônios hipotalâmicos

GT1-7. (a) O tratamento com palmitato mostrou redução de atividade mitocondrial medida por 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5 diphenyltetrazoliumbromide (MTT). (b) Ativação de caspases 3 e 7 por método fluorimétrico após tratamento com palmitato. Os dados estão mostrados com média e erro padrão * $p < 0,05$.

Concomitante a ativação das caspases 3 e 7, foi observado que a fosforilação de AKT não é aumentada com tratamento de palmitato nas células GT1-7. Estudos recentes com exposição ao palmitato também mostraram que células neuronais hipotalâmicas parecem ser resistentes à resistência a insulina induzida por palmitato¹.

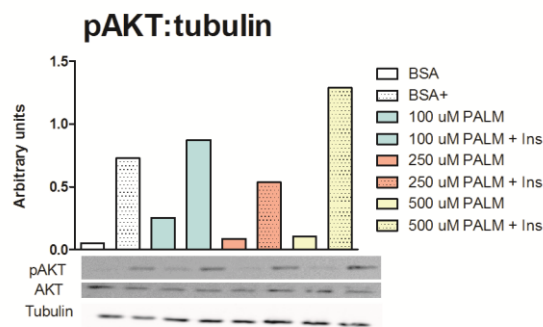


Figura 2. Western-Blotting representativo e gráfico de barras mostrando fosforilação de AKT em células neuronais hipotalâmicas GT1-7 tratadas com BSA ou palmitato por 24 horas e estimuladas com insulina 100nM por 15 minutos.

Conclusões

O tratamento com palmitato foi capaz de induzir morte celular em neurônios em doses suprafisiológicas. Porém, dados da literatura sugerem que neurônios são resistentes à inflamação induzida por palmitato¹. Demais experimentos serão conduzidos para avaliar o papel de células da micróglia na resistência à insulina em neurônios hipotalâmicos.

Agradecimentos

UNICAMP, CNPq, FCA, LabDiMe.

¹Choi, S. J.; Kim, F.; Schwartz, M. W. e Wisse B.E. Culture hypothalamic neurons are resistant to inflammation and insulin resistance by saturated fatty acids. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **2010**, 298:E1122-30.